



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Autor: Isabel de la Torre Gómez-Pinto

Tutor: Esperanza Pascual Sánchez-Gijón

Convocatoria: Febrero 2017

---

# Índice

Resumen.....	3
Introducción .....	4
Objetivos.....	7
Material y métodos.....	7
Resultados.....	7
- Fármacos que actúan sobre el beta amiloide.....	12
- Fármacos que actúan sobre la beta secretasa.....	13
- Fármacos que actúan sobre la proteína Tau.....	13
- Fármacos que actúan sobre la inflamación.....	15
- Fármacos que actúan sobre la resistencia a la insulina.....	15
- Fármacos que actúan sobre receptores sigma-1 .....	16
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	19

---

## Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia (50-75%). Es una enfermedad cerebral, progresiva e irreversible, que altera la personalidad y destruye de forma gradual la memoria de una persona, al igual que las habilidades para aprender, razonar, hacer juicios, comunicarse y llevar a cabo actividades cotidianas. Su etiología no está del todo clara pero se asocia a ciertos signos: ovillos neurofibrilares, placas seniles y deficiencia de algunos neurotransmisores.

Actualmente se comercializan algunos fármacos para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada como son la rivastigmina, galantamina, donepezilo y memantina y, aunque se cree que ciertas moléculas tales como los antioxidantes, los antiinflamatorios no esteroideos o las estatinas podrían proteger frente a esta patología, todavía no hay ningún medicamento capaz de modificar el curso de la enfermedad ni de tratarla.

Por ello hay varios frentes de investigación abiertos que buscan terminar con esta demencia atacando a diferentes dianas. En primer lugar, se estudian los posibles fármacos que actúan frente a las placas  $\beta$ -amiloides; entre ellos destacan el solanezumab y aducanumab. Otras dianas interesantes que también se investigan son: la  $\beta$ -secretasa, la cual queda inhibida por el fármaco verubecestat; la proteína tau, ante la cual actúan el fármaco Rember® y una vacuna muy prometedora llamada AADvac; los procesos inflamatorios, los cuales se pretenden inhibir con CSP-1103; y los receptores sigma-1, mediadores de un gran número de procesos celulares y sobre los que actúa Anavex 2-73. Otros autores entienden la EA como una posible Diabetes de tipo 3 y por ello estudian la acción de la insulina inhalatoria en el cerebro de enfermos.

Todos ellos se encuentran en fases avanzadas en los ensayos clínicos aunque todavía es pronto para saber si alguno es realmente efectivo frente a esta enfermedad y habrá que esperar hasta los próximos años para conocer los resultados .

**Palabras clave:** Alzheimer,  $\beta$ -amiloide, proteína tau, ovillos neurofibrilares, placas seniles.

---

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA), descrita por el médico Alois Alzheimer en 1906, es un trastorno neurodegenerativo progresivo asociado a una alteración global de las funciones mentales superiores cuyo síntoma principal es la pérdida de memoria creciente sin causa conocida ni cura. Actualmente es la forma más frecuente de demencia neurodegenerativa en países desarrollados y su prevalencia se incrementa notablemente con la edad: su frecuencia aumenta con cada década de la vida adulta hasta llegar a afectar, a la edad de 85 años, del 20 al 40% de la población<sup>(1)</sup>.

La mayoría de las personas afectadas siguen un patrón evolutivo típico: un inicio con pérdidas aisladas de memoria que va evolucionando hasta producirse un déficit en los dominios cognitivos básicos como la orientación espacial o el lenguaje. La memoria a largo plazo suele conservarse hasta que la enfermedad está muy avanzada, pero sí suelen darse estados de apatía, alucinaciones y delirios y otras alteraciones de la conducta como depresión y agresividad... (3).

La EA se considera una enfermedad de causa multifactorial. Los factores de riesgo más importantes para padecer esta patología son la edad avanzada y los antecedentes familiares. El sexo femenino puede ser también un factor de riesgo independiente de la mayor longevidad de las mujeres. La dieta y el estado de salud (hipertensión, LDL elevado y Diabetes Mellitus) también se relacionan con el desarrollo de la patología.

Por último, los accidentes cerebro-vasculares tales como isquemia o traumatismos son también un factor desencadenante a tener en cuenta.<sup>(6)</sup>

### **Fases de la enfermedad**

Tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la patología es esencial encuadrar al paciente en alguna de las fases predefinidas de la enfermedad atendiendo a su memoria, comportamiento, lenguaje, comprensión y coordinación. Para ello se evalúa al paciente según, entre otros, el Mini Mental State Exam (MMSE), un método de evaluación rápida que permite evaluar el déficit cognitivo del

paciente mediante la puntuación obtenida en el examen (28). Según esto se diferencian:

- Fase leve (MMSE: 18-23): olvidos frecuentes, ideas depresivas, apatía...
- Fase moderada (MMSE: 12-18): déficit cognitivo, afasia, pérdida de funciones diarias.
- Fase grave (MMSE < 12): trastornos del sueño y conducta, pérdida de autonomía.

## **Patogenia**

Con respecto a la anatomía y fisiología patológica, la EA cursa con tres alteraciones típicas:

1. Ovillos neurofibrilares: son acumulaciones intracelulares formados por filamentos enrollados en forma de espiral, cuya unidad básica es la proteína Tau. La proteína Tau, en condiciones normales cumple la función de unir y estabilizar los microtúbulos que transportan los orgánulos celulares, las glucoproteínas y otros materiales importantes, a través de la neurona (Ver Figura 1). En la EA se encuentra hiperfosforilada por la acción de la Tau protein-quinasa y esto impide la normal asociación con los microtúbulos provocando una acumulación anómala insoluble que da lugar a un bloqueo del transporte de proteínas en el citoplasma neuronal. Aunque la proteína Tau es el constituyente básico de los ovillos, hay otras proteínas adicionales que también intervienen en su formación, como la ubiquitina, la 1-anti-quimiotripsina, el factor de crecimiento fibroblástico y la apolipoproteína E. Se localizan principalmente en el hipocampo, núcleo de Meynert, corteza cerebral y amígdala y su distribución sigue un patrón de afectación regional totalmente predecible con muy pocas variaciones entre individuos. (5)

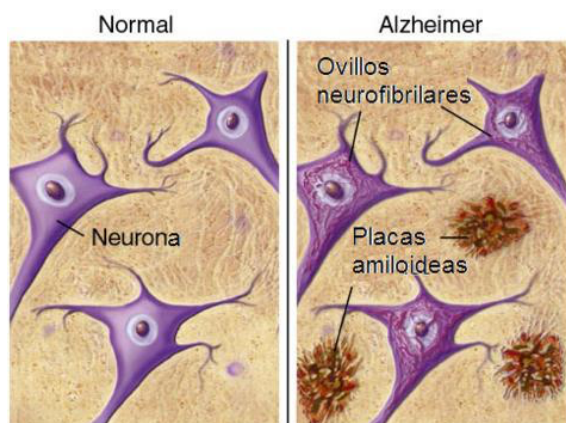


Figura 1. Esquema de placas seniles y ovillos neurofibrilares.

2. Placas seniles: son estructuras microscópicas que se ubican entre las células. Se encuentran principalmente en corteza, hipocampo y tálamo (Figura 1). Su componente principal es una agregación de una proteína denominada  $\beta$ -amiloide procedente de la ruptura

proteolítica de una proteína de mayor tamaño llamada proteína precursora de amiloide (APP). Otros componentes de la placa son: factores de complemento, proteoglicanos, apolipoproteína 4, y citoquinas (5).

3. Deficiencia de algunos neurotransmisores, especialmente la acetilcolina, causante de los síntomas dementes aunque se han identificado déficits variables de otros sistemas neurotransmisores y proteínas (4).

La etiología de la EA se desconoce por el momento. Sin embargo, una de las hipótesis más aceptadas para explicar la enfermedad es la cascada amiloide, la cual postula que existe un desequilibrio crónico entre la síntesis y eliminación del péptido  $\beta$ -amiloide consecuencia de la hiperactividad de secretasas beta y gamma. Este hecho daría lugar a una acumulación de  $\beta$ -amiloide que haría que se iniciara una compleja cascada que finaliza con la pérdida neuronal (7).

Otra hipótesis es la teoría colinérgica, según la cual, se asume que el deterioro cognitivo se debe una disminución de la actividad colinérgica en el SNC. De manera que, si se consigue evitar la metabolización de la acetilcolina, aumentará la disponibilidad de ésta en el espacio sináptico y funcionalmente mejorará el deterioro cognitivo.

Por otro lado, se sabe que ciertos factores genéticos desarrollan un papel importante en la patogenia de la EA:

- El gen de la proteína precursora de amiloide, situada en el cromosoma 21.
- Las mutaciones en los genes de las presenelinas producen una EA de inicio precoz (antes de los 60 años) y se transmiten de forma autonómica dominante.
- El gen ApoE del cromosoma 19 se relaciona con la patogenia de algunas formas de la enfermedad. La ApoE participa en el transporte de colesterol y tiene 3 alelos:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ . El alelo  $\epsilon 4$  muestra una fuerte asociación con la EA mientras que el  $\epsilon 2$  podría ser protector. La ApoE se encuentra en las placas seniles y también puede participar en la formación de ovillos neurofibrilares (6).

---

## Objetivos

El principal objetivo es analizar el avance de los medicamentos disponibles para tratar la enfermedad de Alzheimer desde la aparición de la tacrina hasta la fecha, destacando las indicaciones y los datos más señalables de cada uno de ellos, así como la situación en la que se encuentran actualmente.

---

## Material y métodos

Para obtener la máxima información posible sobre el Alzheimer, se introdujeron las palabras clave: *Alzheimer, placas seniles y nuevos tratamientos de EA* en las siguientes fuentes de datos: *Google, Pubmed, National Institutions of Health (NIH), European Medicines Agency (EMA) y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)*.



Con el fin de contrastar información con otras fuentes para obtener datos más fiables, además se emplearon diferentes libros de farmacología y fisiopatología y un gran número de artículos científicos y ensayos.

Además se empleó el paquete *Office* para recopilar y ordenar la información.

---

## Resultados

Hasta la fecha, no existe cura para el Alzheimer pero sí medicamentos empleados para disminuir la velocidad con la que empeoran los síntomas y controlar los problemas de comportamiento. De esta manera, los objetivos de los tratamientos disponibles actualmente son:

- Mantener estable la enfermedad el máximo tiempo posible.

- Manejar los problemas de comportamiento específicos tales como pérdida de juicio y confusión.

- Controlar la velocidad con la que empeoran los síntomas (8).

Los principales medicamentos para el tratamiento de la EA hasta la fecha, se adjuntan en la *Tabla 1*.

*Tabla 1. Fármacos disponibles para la enfermedad de Alzheimer*

Tratamientos disponibles para la enfermedad de Alzheimer		
Familia	Fármaco	Mecanismo
Fármacos que actúan sobre el sistema colinérgico	Tacrina	Inhibidores de la acetilcolinesterasa
	Rivastigmina	
	Donepezilo	
	Galantamina	
Fármacos que actúan sobre el sistema de aminoácidos excitadores	Memantina	Antagonista del receptor NMDA
Fármacos para la prevención y el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad	Antioxidantes (vitaminas C y E)	Neuroprotección
	Antiinflamatorios	
	Estatinas	Posible reducción del amiloide

La **tacrina** fue el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa aprobado para el tratamiento de la EA, sin embargo se encuentra retirado del mercado por su elevada hepatotoxicidad.

La **rivastigmina**, actualmente se comercializa en España para el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave y otras demencias asociadas al Parkinson. Actúa bloqueando las enzimas que degradan la acetilcolina: la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa. Al bloquear esas enzimas, permite que las cifras de acetilcolina se incrementen en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la demencia. El Comité de Medicamentos de Uso Humano concluyó que la rivastigmina presenta una eficacia modesta en el tratamiento de los



síntomas de la demencia de tipo Alzheimer, aunque ello supone un beneficio importante para algunos pacientes.(9)

El **donepezilo** también se comercializa en España para el tratamiento sintomático de la demencia asociada a Alzheimer. Es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, colinesterasa predominante en el cerebro, más de 1.000 veces más potente que de la butirilcolinesterasa (que se encuentra en su mayoría fuera del sistema nervioso central y puede dar lugar a efectos adversos al inhibirse). No se puede considerar que afecte al progreso de la enfermedad porque no se ha estudiado si realmente altera el curso de la patología (10).

La **galantamina** es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa; además estimula la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la fijación a un lugar alostérico del receptor. En consecuencia, en pacientes con demencia tipo Alzheimer se puede conseguir un aumento de la actividad del sistema colinérgico asociada a una mejora de la función cognitiva. Está indicada para pacientes con demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

La **memantina** es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal. Está indicado en el tratamiento de pacientes con EA de moderada a grave. (2)

**Antioxidantes:** en cerebros con Alzheimer se producen un gran número de factores neuroinflamatorios como son inmunoproteínas y citoquinas generadas por neuronas, astrocitos y microglía. Éstos estimulan la liberación de sustancias mediadoras de inflamación tales como interleucinas, TNF $\alpha$ , COX-2, iNOS y la activación de macrófagos y neutrófilos.

La liberación de sustancias proinflamatorias produce un aumento del estrés oxidativo con la consiguiente producción de O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH<sup>·</sup>, ROO<sup>·</sup>, ONOO<sup>·</sup>.

Además se liberan productos de glicosilación avanzada (AGEs) que están presentes en las placas amiloides y contribuyen a su insolubilidad y a su resistencia a la acción de proteasas.

El estrés oxidativo y más concretamente, los radicales libres y los AGEs, producen daño celular en tres niveles: dañan el ADN, dañan las proteínas celulares y destruyen lípidos imprescindibles, generando, de esta manera, la pérdida de la comunicación neuronal y la muerte celular. Todo este proceso iniciado por el estrés oxidativo desemboca en el envejecimiento cerebral característico del Alzheimer (11).

Los antioxidantes, en general, actúan de tres maneras:

- Disminuyen la liberación de sustancias proinflamatorias y de especies reactivas del oxígeno (ROS).
- Impiden la activación de NF-kB.
- Actúan como neuroprotectores.

Se están realizando estudios empleando diversas sustancias de origen natural presentes en la dieta tales como vitaminas y polifenoles. Las evidencias encontradas hasta la fecha, sugieren que los antioxidantes tienen un papel importante en la prevención de las demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer, llegándose incluso a reducir la incidencia de la enfermedad a un 40% de los participantes en uno de los estudios sobre la dieta Mediterránea (12).

Así pues, en enero de 2017 se publicó un estudio llevado a cabo con 967 personas de unos 70 años de edad sin síntomas de demencia, en el cual se les pedía que contestaran un cuestionario sobre sus hábitos alimentarios y dieta. Posteriormente, se les realizó una RMN cerebral para evaluar el volumen total de cerebro, el de materia gris y el grosor de la corteza. Pasados 3 años, se les repitió la RMN con el fin de comparar el estado del cerebro en personas que habían seguido la dieta mediterránea durante los últimos tres años y los que no. El análisis indicó que las personas que no se adhieren a la dieta mediterránea tenían una mayor atrofia con respecto a los que habían seguido la dieta más de cerca. Estos datos sugieren que la dieta puede ser capaz de proporcionar una protección a largo plazo para el cerebro. Sin embargo, hacen falta estudios más amplios para poder confirmarlo. (27)

La terapia **antiinflamatoria** busca principalmente:

- Reducir la concentración de proteína beta-amiloide.
- Inhibir la COX-2 durante las primeras etapas de la progresión clínica de la enfermedad.
- Buscar agonistas de las PPAR- $\gamma$  (receptor  $\gamma$  activado por el proliferador de peroxisoma) que bloqueen la secreción de agentes proinflamatorios.

Numerosos estudios han demostrado que el empleo crónico de antiinflamatorios, tales como ibuprofeno o Aspirina, puede reducir considerablemente la probabilidad de padecer demencias. Se sabe por experimentos in vivo e in vitro que algunos AINEs reducen la producción de  $\beta$ -Amiloide. Entre éstos están diclofenaco, ibuprofeno e indometacina. No obstante, el problema del empleo prolongado de estos AINEs son los efectos secundarios gastrointestinales que acarrea su uso, por este motivo no es recomendable su uso prolongado y hasta ahora, el balance beneficio/riesgo de los AINES ha resultado siempre desfavorable para el tratamiento de EA (14).

Las **estatinas** son un grupo de fármacos empleados, como primera elección, en el tratamiento de hipercolesterolemia.

Durante los últimos años, se estudia el uso de las mismas en la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, los resultados obtenidos son contradictorios: los primeros ensayos comenzaron en 2001 y en ellos se observaba una reducción de los valores de  $\beta$ -amiloide así como una mejoría de las capacidades cognitivas. Estos ensayos incluían un número muy reducido de pacientes por lo que los resultados no se han considerado concluyentes. Por esa razón, en 2010 se realizaron dos ensayos con muestras poblacionales más amplias y en ellos las estatinas no demostraron eficacia para tratar la patología en cuestión. Tras revisar diferentes ensayos, se observa que, por el momento, ninguna ha demostrado una mejoría concluyente en el curso de la enfermedad.

### **Nuevas estrategias.**

Actualmente se siguen varias líneas de investigación con diferentes dianas terapéuticas que aparecen recogidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Fármacos en investigación para el tratamiento de la EA

Nuevos fármacos para la enfermedad de Alzheimer	
Diana	Nombre del fármaco
Beta amiloide	Solanezumab
	Aducanumab
Beta secretasa	Verubecestat
Proteína Tau	AADvac
	Rember (Metiltionina)
Inflamación	CSP-1103
Resistencia a Insulina	Insulina intranasal
Receptores sigma-1	Anavex 2-73

### 1. Fármacos que actúan sobre la proteína $\beta$ amiloide: Solanezumab.

La sustancia beta amiloide es el componente fundamental de las placas seniles que se acumulan entre las células del cerebro de las personas con Alzheimer y se considera una de las causas fundamentales de los síntomas que vemos en los enfermos. El aumento del conocimiento sobre los diferentes procesos que llevan a la formación de las placas amiloides permite que se estén desarrollando fármacos para prácticamente cada uno de esos procesos.

El **solanezumab** es un anticuerpo monoclonal antiamiloides que se une al péptido  $\beta$ -amiloides aumentando su solubilidad e impidiendo la formación de placas.

En los ensayos de fase I y II demostró, además de seguridad, un aumento de la solubilidad del péptido  $\beta$ -amiloides.

En los ensayos de fase III se buscó examinar el efecto de Solanezumab sobre el deterioro cognitivo y funcional en 2100 pacientes con AE leve basándose en la idea de que los tratamientos frente al amiloide deben ser iniciados temprano para poder modificar el curso de la enfermedad. Los resultados mostraron un menor deterioro cognitivo en un 34% de los sujetos del estudio y un menor deterioro funcional en el 18% de los mismos.

Sin embargo, la mayoría de los sujetos del estudio llevaban un tratamiento concomitante estándar basado en los síntomas por lo que los hallazgos encontrados en los estudios podrían deberse a otros medicamentos. (16)

En los últimos ensayos,, llevados a cabo por la farmacéutica Eli Lilly and Company®, el fármaco no fue capaz de enlentecer el deterioro cognitivo de los enfermos de EA.

Por otro lado, en 2015 se publicaron los ensayos clínicos con **aducanumab** en los que el fármaco demostró ser efectivo reduciendo la acumulación de sustancia beta-amiloide y mejorando las condiciones cognitivas de los participantes en el estudio. Sin embargo, la dosis más alta y también la más efectiva, 10mg por kg, parecía provocar efectos secundarios indeseados. Por lo que se está estudiando su efectividad con dosis intermedias (6 mg) aunque los beneficios parecen insignificantes.

### 2. Fármacos que actúan sobre la $\beta$ -secretasa (BACE): verubecestat

La  $\beta$ -secretasa es una enzima que participa en la formación de  $\beta$  amiloide. Actúa cortando la proteína precursora amiloide (APP), dando lugar a fragmentos más pequeños entre los cuales se encuentra el péptido  $\beta$ -amiloide. (17)

El **verubecestat** es un inhibidor de la BACE que impide que la enzima procese la proteína precursora amiloide y se creen nuevas péptidos de sustancia beta amiloide. Los estudios de fase I mostraron la seguridad, tolerabilidad y farmacología del inhibidor. Los estudios de fase II mostraron una disminución dosis-dependiente del  $\beta$ -amiloide en el cerebro de los enfermos (eficacia).

Actualmente se están llevando a cabo estudios de fase I para comprobar su seguridad en insuficiencia hepática leve y estudios de fase III. (18)

### 3. Fármacos que actúan sobre la proteína TAU: Rember y AADvac.

La proteína Tau es el componente mayoritario de los ovillos neurofibrilares que se crean al interior de las neuronas de las personas con Alzheimer y que finalmente acaban provocando la muerte de la célula. (17)

**Rember** es un fármaco cuyo principio activo es la metilmetionina. Se trata de un inhibidor de la agregación de tau que evita la formación de los ovillos neurofibrilares causantes del Alzheimer. (20)

Desde 2008 este fármaco ha sido el centro de varios ensayos clínicos que muestran que el compuesto es capaz de enlentecer los síntomas de la enfermedad hasta un 80% con respecto al grupo control. Desde entonces, había puestas muchas esperanzas en el desarrollo de Rember, que se esperaba en el mercado entre 2016 y 2018. Sin embargo, el proceso se ha visto enlentecido por la dosis empleada en los ensayos que no permitía la correcta absorción del principio activo. Por ello, ha sido necesario modificar la fórmula del fármaco y es, esta nueva formulación, la que se encuentra actualmente en dos ensayos de fase III: en el primero de ellos, no se encontraron grandes avances ya que sólo un pequeño porcentaje de pacientes (que corresponde con los enfermos que tomaban Rember como único tratamiento) mostraron un menor deterioro al compararlas con otros participantes del ensayo y, aunque es un gran avance, el número de personas que mostraron esta mejoría fue insignificante; el segundo ensayo incluye sólo a personas en fase leve de la enfermedad y todavía no se han hecho públicos los resultados. (21)

Actualmente, también se estudia el fármaco **AADvac**. Se trata de una vacuna revolucionaria que estimula el sistema inmunitario para que responda contra las formas dañadas de la proteína tau. Es el primer tratamiento de inmunoterapia dirigido a la proteína tau y se pretende que sea un fármaco capaz de generar anticuerpos específicos contra las formas modificadas de proteína tau y modifique el curso de la enfermedad. (19)

Ha completado con éxito los primeros ensayos de fase I en humanos con demencia leve o moderada demostrando que es segura y bien tolerada. El fármaco está en sus inicios, aún le falta un largo camino por recorrer. Para 2019 se esperan los resultados de un ensayo clínico de fase II que sí podrá aportar más datos en relación a la eficacia del compuesto sobre los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. (17)

#### 4. Fármacos que actúan sobre la inflamación: CSP-1103

La microglía es parte importante del sistema inmune del cerebro y consta de pequeñas células que migran por el cerebro eliminando productos de desecho entre los cuales encontramos las placas seniles.

**CSP-1103** es una molécula moduladora de la microglía que protege a las neuronas y a otras células del cerebro. Este nuevo fármaco actúa uniéndose selectivamente a un dominio de la proteína precursora de amiloide (PPA) e inhibiendo su translocación al núcleo para prevenir la transcripción de genes pro-apoptóticos y la activación de GSK-3 $\beta$ , un enzima multifuncional que se encarga, entre otras, de la modulación inflamatoria.

En modelos con ratones transgénicos se observó la inhibición de la formación de la placa  $\beta$ -amiloide, una disminución de la toxicidad de la proteína tau y también de la neuroinflamación asociada a los déficits cognitivos. Además CSP-1103 restaura la función normal de la microglía aumentando la fagocitosis y disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias.

Estudios de fase II demostraron seguridad y eficacia en aproximadamente unos 100 pacientes tratados con CSP-1103 durante 2 años. Estos datos fueron presentados a la Conferencia de la Asociación Internacional de Alzheimer en 2013 y 2014 y en la actualidad, se están finalizando ensayos de fase III. (22)

#### 5. Fármacos que actúan sobre la resistencia a insulina: insulina inhalatoria.

La homeostasis de la glucosa es crucial para la supervivencia de las neuronas, la sinapsis y es indispensable para el aprendizaje y la memoria ya que sin glucosa, las neuronas carecen de la energía necesaria para llevar a cabo sus funciones. La insulina es fundamental para que la glucosa pase de la sangre a las células y éstas puedan utilizarla.

Son muchos los estudios que relacionan la diabetes con la EA: en pacientes con Alzheimer se observa una menor expresión de insulina y de receptores de insulina en comparación con personas del mismo rango de edad pero sin esta patología. Este hecho afecta al metabolismo del cerebro así como a las funciones cognitivas. Por ello, algunos autores, basándose en la idea de que la enfermedad de Alzheimer

es una patología neuroendocrina investigan la acción de la insulina a nivel cerebral. Los resultados sugieren que la hiperinsulinemia, una condición caracterizada por niveles excesivos de insulina debido generalmente a la diabetes sin tratamiento, pre-diabetes y a la obesidad, se asocian con casi la mitad de todos los casos de Alzheimer. (26)

La **insulina inhalada** no pasa al torrente sanguíneo sino que se dirige directamente al cerebro y más concretamente a sus partes dañadas. Este acontecimiento se descubrió en Washington empleando ratones modificados con problemas severos cognitivos: al emplear una primera dosis de insulina intranasal se observaron mejorías en sus memorias.

Más adelante, se realizó un estudio en 60 adultos diagnosticados con Alzheimer leve o moderado. Aquellos que recibieron la dosis de insulina de acción prolongada intranasal (40 UI) durante 21 días mostraron una mejora significativa en la memoria a corto plazo y en la capacidad de procesar información en comparación con los que recibieron una dosis menor (20 UI) o placebo. Sin embargo todavía están por estudiar la seguridad y tolerabilidad de estas dosis a largo plazo (24).

#### 6. Fármacos que actúan sobre receptores sigma-1: ANAVEX 2-73.

Los receptores intracelulares sigma-1 forman heterodímeros con otros receptores de membrana y participan en numerosos procesos fisiológicos y celulares. Se expresan en la mayoría de los tejidos y se localizan entre la mitocondria y el retículo endoplasmático.

**Anavex 2-73** es una molécula empleada por vía oral candidata a modificar el curso de la enfermedad de Alzheimer así como sus síntomas. Se trata de un agonista de receptores sigma y es también un ligando de receptores muscarínicos encargándose, entre otras, de restaurar la homeostasis celular. (25)

Sus primeros estudios se completaron en noviembre de 2016 y gracias a ellos se ha podido conocer la dosis máxima tolerada y su farmacocinética así como verificar sus resultados en pacientes reales. A pesar de no usarse un grupo de pacientes control en ninguno de los ensayos llevados a cabo hasta la fecha, mostró además una



disminución del deterioro cognitivo y conferir protección a células cerebrales en varios modelos de la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios además, sugieren que Anavex 2-73 podría bloquear la hiperfosforilación de tau.

Debido al presunto éxito de este nuevo fármaco, se pretende llevar a cabo ensayos de fases más avanzadas con 300 pacientes con Alzheimer leve o moderado durante los próximos años, incluyendo esta vez un grupo de control para valorar la efectividad. (23)

---

## Conclusiones

Pese a que actualmente se investigan diversas dianas terapéuticas, lo cierto es que no hay ninguna que haya demostrado eficacia ni beneficios lo suficientemente importantes como para llevar a cabo, ni tan siquiera, ensayos de fase IV. Varios autores postulan que tan sonado fracaso podría deberse al momento de realización del ensayo clínico ya que, generalmente, se hacen con pacientes ya muy afectados en los que es difícil observar algún tipo de mejora. Por ese motivo, la gran mayoría de ensayos que están teniendo lugar en la actualidad, se lleva a cabo en fases preclínicas y lo que buscan es, ya no tanto el tratamiento de la misma.

Por otro lado, al contrario que ocurre con otras patologías, se desconoce la causa última del Alzheimer y esto hace que se haga aún más difícil encontrar un fármaco que resulte realmente eficaz para tratar la enfermedad. Esto explica que los fármacos que se ensayan actualmente tengan unos mecanismos de acción tan diferentes.

Es necesario encontrar la causa o causas de la enfermedad para desarrollar un medicamento que ayude a prevenirla. Para encontrar la solución a un problema primero es necesario encontrar su causa y no al revés como está ocurriendo con esta patología. Por esta razón, diversas asociaciones han dejado de destinar sus fondos al desarrollo de nuevos medicamentos y los invierten ahora en conocer qué hechos desencadenan realmente la enfermedad.

A pesar de ser el tipo de demencia más sonado en nuestros días, el tratamiento disponible en la actualidad solamente ayuda a paliar temporalmente la sintomatología aunque sí hay ciertos hábitos que pueden ayudar a proteger el cerebro frente a este deterioro entre los cuales destaca la dieta mediterránea y su alto contenido en vitaminas y antioxidantes.

Sigue teniendo un papel importante el diagnóstico precoz ya que facilita el inicio del tratamiento no farmacológico basado en la intervención de profesionales que ayuden al enfermo a luchar contra sus déficits cognitivos y a aprovechar al máximo las funciones aún activas.

---

---

## Bibliografía

- (1) P. Lorenzo, A. Moreno, J.C. Leza, I. Lizasoain, M.A. Moro. Velázquez. *Farmacología básica y clínica*. 17ª ed. Buenos Aires: Madrid: Médica Panamericana; 2008. Págs. 329-334.
- (2) Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha técnica Ebixa*. [online]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77746/77746\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77746/77746_ft.pdf).
- (3) DiPiro, J. *Pharmacotherapy*. 1ª ed. Nueva York: McGraw-Hill Medical; 2008. Págs. 727-733.
- (4) Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001
- (5) Fundación Alzheimer España. *Fases del Alzheimer*. [online]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/component/k2/98-alzheimer-faq/fases-alzheimer>
- (6) D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Larry Jameson, J. Loscalzo. Harrison. *Principios de medicina interna*. 15ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2002. Págs 2797-2801.
- (7) J. Pascual, B. Bosch, L. Rami, J. Molinuevo. *Tratado de neurología*. 1a ed. Madrid: Almirall; 2012. Págs. 851-858.
- (8) Mal de Alzheimer: MedlinePlus enciclopedia médica. [online] Medlineplus.gov. (2016). Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000760.htm>
- (9) European Medicines Agency: EPAR Exelon (rivastigmina). 2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/>
- (10) Centro de investigación online de medicamentos de la AEMPS. (2016). Asociación Española del Medicamento. [online] Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/71278/FichaTecnica\\_71278.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/71278/FichaTecnica_71278.html)
- (11) Castillo Sánchez, J. Universidad de Murcia. [online] Antioxidantes y Alzheimer. 2012. Disponible en: <http://www.um.es/lafem/Actividades/OtrasActividades/CursoAntioxidantes/MaterialAuxiliar/2012-02-14-AlzheimerAntioxidantes.pdf>
- (12) Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M.-X., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. Mediterranean Diet and Risk for Alzheimer's Disease. 2006. *Annals of Neurology*, 59
- (13) Williams JP. *Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease*. 2012. PubMed - NCBI. [online]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Flavonoids%2C+cognition%2C+and+dementia%3A+actions%2C+mechanisms%2C+and+potential+therapeutic+utility+for+Alzheimer+disease>.
- (14) Pradas, M. *Evolución de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer*. 2016. Universidad Complutense de Madrid.
- (15) Tabet, N. and Feldman, H. Indomethacin for Alzheimer's disease. [online] Cochrane. 2016. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD003673/indometacina-para-el-tratamiento-de-pacientes-con-enfermedad-de-alzheimer>.

(16) Siemers, E. R., Sundell, K. L., Carlson, C., Case, M., Sethuraman, G., Liu-Seifert, H., & Demattos, R. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*, 2016.

(17) Fármacos para la enfermedad de Alzheimer: investigación actual, medicamentos futuros.. [online] *Enfermedad de Alzheimer/Enfermedad de Parkinson/Demencias/TiTi*. 2015. Disponible en: <http://www.2ti.es/2015/11/farmacos-para-la-enfermedad-de-alzheimer/>

(18) Kennedy, M., Stamford, A., Chen, X., Cox, K., Cumming, J., Dockendorf, M., Egan, M., Ereshefsky, L., Hodgson, R., Hyde, L., Jhee, S., Kleijn, H., Kuvelkar, R., Li, W., Mattson, B., Mei, H., Palcza, J., Scott, J., Tanen, M., Troyer, M., Tseng, J., Stone, J., Parker, E. and Forman, M. (2016). The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS -amyloid in animal models and in Alzheimers disease patients. *Science Translational Medicine*.

(19) Novak, P. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Neurology*. 2016. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30331-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30331-3)

(20) WISCHIK, C. 'El origen del Alzheimer es una acumulacin de basura en el cerebro' | elmundo.es salud. [online] *elmundo.es*. 2014. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2008/09/19/neurociencia/1221848254.html>.

(21) Steenhuysen, J. TauRx Alzheimer's drug fails in large study; some benefit seen. *Reuters*. 2016

(22) CSP-1103 Overview. *Cerespir*. 2014 [online]. Disponible en: <http://www.cerespir.com/csp-1103-overview/>.

(23). Phase 2a Dose Finding, PK/PD and 12 Month Exploratory Efficacy Study of ANAVEX-273 in Patients With Alzheimer's Disease - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*. [online]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02244541?term=ANAVEX+2-73&rank=1>

(24) Willette, A. and Kapogiannis, D. INSULIN RESISTANCE PREDICTS GLUCOSE UPTAKE IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER'S DISEASE. *Alzheimer's & Dementia*, 2014, pág. 259.

(25) Kegel, M. Experimental Alzheimer's Treatment Seen to Prevent Mental Decline in Study. [online] *Alzheimer's News Today*. 2016. Available at: <https://alzheimersnewstoday.com/2016/11/22/anavex-experimental-alzheimers-treatment-halts-cognitive-decline/>.

(26) Amman, M. (2016). Alzheimer's Linked in NYU Study to High Insulin Levels Common in Early or Untreated Diabetes - *Alzheimer's News Today*. [online] *Alzheimer's News Today*. Available at: <https://alzheimersnewstoday.com/2016/04/13/b-school-innovation-professor-discovers-pathway-between-diabetes-and-alzheimers-disease/>.

(27) Luciano, M., Corley, J., Cox, S., Valdés Hernández, M., Craig, L., Dickie, D., Karama, S. and McNeill, G. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort. *Neurology*, 2017.

(28) Román, G. Alzheimer Disease Research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 2008. págs. 1-3.